

# ラット海馬スライスで誘導されるシナプス長期増強のLight/Dark (LD) 差に関する研究

著者	中司 弘樹
巻	24
発行年	2014-03-25
学位授与番号	17104甲生工第220号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10228/5250">http://hdl.handle.net/10228/5250</a>

氏 名	中司 弘樹( 山口県 )		
学 位 の 種 類	博 士( 工学 )		
学 位 記 番 号	生工博甲第220号		
学位授与の日付	平成26年3月25日		
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当		
学 位 論 文 題 目	ラット海馬スライスで誘導されるシナプス長期増強のLight/Dark (LD)差に関する研究		
論文審査委員会	委員長	教 授	古川 徹生
		教 授	栗生 修司
		教 授	森江 隆
		教 授	夏目 季代久
		教 授	石井 和男

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

第一章は、序論として研究背景と目的を述べている。生物は、時計遺伝子の発現振動によって生じるおおよそ24時間のサーカディアンリズムを持っており、そのリズムは、light/dark (LD) サイクルに正確に同調している。そしてそのリズムは、海馬の記憶学習処理に作用すると考えられている。げっ歯類において、海馬依存の記憶学習課題のパフォーマンスにおける LD 差は、light phase に比べて dark phase に高まることが報告されている。海馬 CA1 の長期増強 (LTP) は記憶学習処理の基盤であると考えられており、それは海馬スライスで誘導される。そして、海馬スライスで誘導された LTP はまた LD 差を持つことが報告されている。しかしながら、この海馬 LTP の LD 差のメカニズムは未だ不明のままである。加えて、夜行性であるげっ歯類の海馬スライス CA1 の LTP は、通常彼らの自発活動が活発になる dark phase で増強するが、ラット CA1 における LTP は、同じ夜行性であるにも関わらず、light phase に増強することが報告されている。その理由についてはこれまでの所、分かっていない。本論文は、LTP 誘導において、先行研究で用いられたテタヌス刺激の代わりに、 $\theta$  バースト刺激 (TBS) を用いることで、dark-phase で増強する LTP を誘導することを見つけ、その LD 差のメカニズムを明らかにした。

第二章は、実験手法を述べている。厚さ 450  $\mu$ m の海馬スライスを light-phase と dark-phase でそれぞれ作製し、CA1 の population excitatory post synaptic potentials (pEPSP)-LTP と population spike (PS)-LTP を、TBS を与えて測定した。Antidromic-orthodromic (a-o) 刺激を用いた paired-pulse 実験は、paired-pulse inhibition (PPI) 率を用いて算出した。GABAA 阻害剤である SR-95531 (gabazine) は、錐体細胞層へ局所的に投与した。

第三章は、実験結果を述べている。TBS を与えた結果、pEPSP-LTP の大きさに LD 差は見られず、PS-LTP の大きさのみが dark-phase で増強した。Light-phase に比べて dark-phase では、a 刺激がある時

には、無い時に比べて小さな PS 振幅が誘導され、PPI 率は低かった。さらに light-phase スライスへ gabazine を局所投与すると、PPI 率は減少し、dark-phase と同程度の値が得られた。最後に、light-phase への gabazine の局所投与は、TBS によって、dark-phase の時同様、PS-LTP のみが増強する LTP を誘導した。

第四章は、考察を述べている。ラット海馬 CA1 において、TBS によって誘導された PS-LTP は、dark phase で増強する。その増強した LTP は、GABAA 受容体を介するリカレント抑制が、脱抑制しているために生じたことが示唆された。このリカレント抑制性神経の LD 差のメカニズムによって生じる PS-LTP の LD 差が、記憶学習パフォーマンスの LD 差を引き起こしているのかもしれない。サーカディアンリズム中において、海馬内時計遺伝子が CA1 のリカレント抑制を変化させるという制御を行なうことで、記憶学習処理に適した時間が決められている可能性がある。

本論文は、LD サイクルに伴う自発行動に相関のある海馬 CA1 における LTP を見つけ、そのメカニズムを明らかにしたものである。LTP 誘導の LD 差が、CA1 錐体細胞周辺に存在するリカレント抑制性神経の LD 差によって生じるという発見とその実験的立証は、高く評価できる。

## 学 位 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文に関し、調査委員から、先行研究との違い、本研究の優位性、集合 EPSP のシナプス長期増強は変わらずに集合スパイクのシナプス長期増強のみ dark phase でなぜ増強するのか、などについて質問がなされ、いずれも著者から明確な回答が得られた。

また、公聴会においても、多数の出席者があり、paired-pulse inhibition にはリカレント抑制性神経しか関わっていないのか、 $\theta$  リズムとの関連等質問がなされたが、いずれも著者の説明によって質問者の理解が得られた。

以上により、論文調査及び最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が、博士（工学）の学位に十分値するものであると判断した。